

## MEDICINA PERSONALIZADA Y CÁNCER DE PRÓSTATA. LA REALIDAD DE UN CAMBIO

Joaquín A. Carballido Rodríguez y Juan I. Martínez-Salamanca.

Servicio y Catedra de Urología. Hospital Universitario "Puerta de Hierro". Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

**Resumen.-** El cáncer de próstata (CaP) es un problema de salud pública en la población masculina y en particular en los países occidentales en base a su elevada incidencia y prevalencia. Actualmente acudimos a cambios en las técnicas diagnósticas que merecen especial atención y que una vez aplicadas permiten vislumbrar el camino hacia la medicina personalizada en CaP pudiendo integrarse en esta moderna tendencia actual de la patología oncológica. A pesar de la reconocida heterogeneidad de la enfermedad; clínica, patológica y de su expresión génica, así como de las limitaciones del PSA como biomarcador para determinar la agresividad biológica de la enfermedad tumoral, lo cierto es que la decisión terapéutica final se adopta en base a una información lejana a la deseada personalización y, además, traslada excesiva incertidumbre a los pacientes. En este sentido, la búsqueda de otras alterna-

tivas entre las que destacan las basadas en la identificación de alteraciones en la secuenciación genómica y su influencia en la caracterización molecular del cáncer de próstata es una constante en la investigación.

Actualmente, la progresiva traslación a la clínica de información tumoral en CaP que del material genético o el de sus productos bioquímicos, aunque todavía en fase inicial, ya permite predecir cambios relevantes en la caracterización molecular del CaP, en la eventual disponibilidad de biomarcadores predictivos de susceptibilidad para padecer la enfermedad y en la estratificación personalizada del riesgo a través de la incorporación de nuevos e interesante biomarcadores moleculares e inmunohistoquímicos. Asimismo, de forma paralela, los avances en las perspectivas abiertas con el diagnóstico, y la trascendencia en las decisiones de indicación biopsica que de ella se derivan, basado en la utilización con la correspondiente fusión de imágenes, de la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI) y las nuevas imágenes ecográficas prostáticas transrectales con su evolución natural hacia tratamientos focales representan, a pesar de la reconocida compleja interpretación de las imágenes otra significativa transformación hacia la individualización e idealmente personalización de las decisiones clínicas frente a un determinado paciente con CaP. Acontecimientos todos ellos, más aún, si se consideran combinados que resultan muy prometedores y cuya integración nos acerca cada vez más a la realidad de una medicina personalizada en CaP cáncer de próstata como ya ocurre en otras, aunque todavía pocas, patologías neoplásicas.

Todos los aspectos comentados se resumen y discuten en el presente artículo a la luz de los recientes datos comunicados a la literatura y de la reflexión y experiencia personal de los autores. En definitiva, persiguiendo como mejorar el manejo clínico y el tratamiento de los pacientes con CaP



### CORRESPONDENCIA

Joaquín Carballido Rodríguez.  
Jefe del Servicio de Urología.  
Hosp. Universitario "Puerta de Hierro"  
Manuel de Falla, 1  
28222 Majadahonda-Madrid (España)

**Palabras clave:** *Cáncer de próstata. Medicina personalizada y cáncer de próstata. Sobrediagnóstico y sobretreatmento. Estratificación del riesgo. Biomarcadores genéticos. Resonancia magnética multiparamétrica y cáncer de próstata. Biopsia prostática dirigida por imagen. Terapia focal del cáncer de próstata.*

**Summary.-** *Prostate cancer (PCa) is a public health problem in western male populations on the basis of its high incidence and prevalence. Nowadays we come to changes in the diagnostic technologies that deserve special attention and that once applied allow to show the way towards a personalized view of PCa being able to join this modern current trend of the oncologic pathology. In spite of the recognized heterogeneity of the disease; clinical, pathological and genetic variants in genes and the limitations of the PSA as a biomarker to determine the biological aggressiveness of PCa, the certain thing is that the therapeutic final decision is adopted on the basis of a distant information to the wished customization and it moves excessive uncertainty for patients. In this respect the search based on the identification of alterations on the genomic sequence and its influence in the molecular characterization of the PCa is a constant in the investigation since nowadays.*

*Actually, the progressive adjournment to the clinic of information tumour information that comes from the diagnostic tests related genetic material or their biochemical products, though still in initial phase, already allows to predict relevant changes in molecular characterization of the prostate cancer, in the eventual availability of predictive biomarkers from susceptibility to suffer the disease and of the personalized stratification of risk across the incorporation of newly and interesting molecular and immunohistochemistry biomarkers. Likewise the advances in the perspectives opened with the diagnosis, and the relevance in the decisions of biopsy indications that stem from it are based on the utilization, with the corresponding merger of images, of the multiparametric magnetic resonance (mpMRI) and the new prostate ecographic transrectal images with its natural evolution towards focal treatments represent, in spite of the recognized complex interpretation of the images, another significant transformation towards the individualization and ideally customization of the clinical decisions opposite to a certain patient with PCa. Events all of them, even more, if they are considered to be combined turn out to be very promising and its integration brings us over to personalized medicine in PCa since already it happens in others, though still small, neoplastic diseases.*

*All this aspects are summarized and discussed in the present article in the light of the recent communicated in-*

*formation and the reflection and personal experience of the authors. Finally chasing how to improve the clinical managing and the treatment for patients with PCa.*

**Keywords:** *Prostate cancer. Personalized medicine and prostate cancer. Overdiagnosis and overtreatment. Personalized stratification of risk. Genetic biomarkers. Multiparametric nuclear resonance and prostate cancer. Prostate biopsy focused by image and focal treatment of the prostate cancer.*

## INTRODUCCIÓN

Los cambios observados recientemente en las técnicas diagnósticas aplicadas al cáncer de próstata, fundamentalmente al cáncer de próstata localizado, merecen especial atención. Están representados por contribuciones suficientemente relevantes como para afirmar que “el cambio” está aquí y, además, permiten vislumbrar el camino hacia la medicina personalizada en cáncer de próstata. Una realidad perseguida y en cierto modo alcanzada en otras patologías como el melanoma, la leucemia mielocítica crónica, el cáncer de mama, el de colon o el de pulmón (non-small cell) y que ya aglutinan muchos de los esfuerzos de la investigación traslacional actual; un escenario clínico en el que la patología tumoral prostática está reclamando consideración propia para integrarse en esta moderna tendencia actual de la patología oncológica.

En este ámbito poseen significado especial el i) cribado personalizado de la enfermedad tumoral prostática y de la estratificación del riesgo para el paciente basado los genotipos vinculados a la susceptibilidad para padecerla y ii) las perspectivas abiertas con el diagnóstico, y la trascendencia en las decisiones de indicación biopsica que de ella se derivan, basado en la utilización de la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI en sus siglas en inglés) con su evolución natural hacia tratamientos focales con variadas opciones según cual fuese la fuente de energía seleccionada.

### **Los escenarios del sobrediagnóstico y sobretreatmento en el cáncer de próstata y el de la incertidumbre de los pacientes**

Hasta la actualidad las decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de próstata localizado se fundamentan en diagnósticos histológicos que proceden de muestras biopsicas indicadas por los resultados observados en los niveles plasmáticos del PSA y por el examen digito-rectal prostático; la con-

secuencia es bien conocida, se incrementa el número de biopsias y se reconoce como consecuencia el sobrediagnóstico.

Este concepto lleva implícito el reconocimiento de que la enfermedad diagnosticada no implica necesariamente que produjese síntomas o tuviese inexorablemente trascendencia vital ya que las características biológicas del tumor o las circunstancias clínicas del paciente serían las que en definitiva condicionaran la progresión clínica. Asimismo, ante la eventual positividad de la biopsia prostática resulta prácticamente inevitable adoptar una actitud terapéutica activa subrogada básicamente a determinadas características histológicas del tumor como su grado de diferenciación y su extensión, a los niveles de PSA expresados y a las manifestaciones clínicas, si estuviesen presentes.

Esta decisión terapéutica implica la consideración de otros elementos decisivos que se relacionan con parámetros tan relevantes en estos pacientes como son la edad al diagnóstico, su influencia sobre la dimensión personal e íntima socio-afectiva, la función miccional y la función sexual; parámetros que siempre deben ser adecuadamente considerados y ponderados. Las opciones disponibles son múltiples e incluyen tanto a las de carácter radical, las diversas variantes de prostatectomía o la radioterapia externa, como incluso la adopción, en casos seleccionados, de actitudes tanto de vigilancia activa como observación expectante. Un espectro de opciones probablemente excesivamente amplia en las que además siempre está presente el difícil parámetro de la estimación de la expectativa de vida para cada paciente individual.

Estas circunstancias desembocan, en definitiva, en el reconocimiento, en algunos casos, del sobretratamiento de muchos tumores como consecuencia de una actitud clásica en virtud de la cual ante cualquier causa tumoral con amenaza vital la actitud terapéutica se podría admitir que estuviese sobredimensionada sin considerar que sus efectos adversos sobre la calidad de vida pudieran ser significativos e incluso permanentes, circunstancia tanto más trágica cuanto menor sea la amenaza vital (1).

En el momento actual y en ausencia de otros marcadores que puedan informar de la agresividad intrínseca / potencial biológico de la enfermedad tumoral la decisión terapéutica final se adopta en base a una información lejana a una deseada personalización.

Sin menoscabo de su reconocido valor como biomarcador, lo cierto es que las debilidades de la determinación de los niveles del PSA y el tiempo de

doblaje en términos de soporte para determinar la mayor o menor agresividad biológica de la enfermedad tumoral, en una patología con un espectro de presentación tan amplio, condiciona la búsqueda de otras alternativas entre las que destacan las que se basan en la identificación de alteraciones en la secuenciación genómica y su influencia en la clasificación molecular del cáncer de próstata. Sin embargo, todavía no se dispone de ninguna opción con aplicación clínica práctica generalizable en base a su universalmente reconocida complejidad y a pesar de que los avances se producen con rapidez y que las expectativas se están ampliando considerablemente (2,3).

Todas estas circunstancias se agravan al considerar la heterogeneidad intratumoral del cáncer de próstata, y su influencia sobre su comportamiento y evolución, desde la perspectiva tanto de su expresión génica como histopatológica (3). Circunstancias, estas, con reconocida traducción en la evolución clínica de la enfermedad localizada; tanto si consideramos el bajo riesgo global para el desarrollo un cáncer de próstata metastático, ocurre en el de los casos, como si lo hacemos respecto a su eventual recidiva o progresión y cuyos mecanismos íntimos, tras eficaces tratamientos indicados con intención radical como la prostatectomía o la radioterapia, aun no conocemos. En este contexto es manifiesta, además, la influencia de las características histopatológicas del tumor y en concreto de los carcinomas Gleason 6 bien confirmados y cuya historia natural, estudiada con reconocidas limitaciones metodológicas a la hora de establecer su estricta condición de Gleason 6 (3+3), le otorga una capacidad metastática prácticamente nula (4,5).

La evidencia obliga a plantear la necesidad de disponer de elementos más precisos para adoptar decisiones terapéuticas (6). Más aun, en una patología de tan elevada incidencia y prevalencia considerada actualmente como la patología tumoral diagnosticada con más frecuencia en la población masculina de los países occidentales y la segunda causa de mortalidad cáncer-específica (7); en España concretamente con 6045 defunciones en 2012 si-tuándola como una de las causas con peso relativo significativo y con unas tasas estimadas de incidencia y mortalidad de 82.27/ 100.000 y 25.23/100000 respectivamente en varones (8,9).

Para minimizar los problemas derivados del sobrediagnóstico y del sobretratamiento en cáncer de próstata localizado se dispone de varias estrategias y en todas ellas es pertinente destacar que la información que se ofrece a los pacientes respecto a la naturaleza del cribado oportunista y al de las opciones de tratamientos disponibles es muy relevante y

exige una proximidad en la relación médico-paciente y atención al paciente muy destacada y notoria. En este aspecto, el apoyo en fuentes de información de solvencia contrastada también es recomendable.

En el caso concreto del cáncer de próstata localizado la consecuencia práctica de toda la información comentada y su incorporación progresiva en la "decisión clínica" condiciona una incertidumbre excesiva para los pacientes toda vez que las decisiones clínicas en muchos casos se basan en una falta de conocimiento científico seguro y claro; por lo tanto, probablemente su trascendencia no está adecuadamente estimada ya que delgada línea que separa la incertidumbre de la decisión clínica tanto desde la perspectiva del médico como desde la del paciente es muy difícil de definir. Dicho de otra manera ¿Quién se atreve a establecer el punto en el que ésta debe ser transferida en una u otra dirección sin temor a equivocarse?

La extrapolación de todas las características comentadas del cáncer de próstata con otras patologías tumorales, todavía pocas, desemboca en la necesidad de avanzar en el camino de poder tomar decisiones clínicas más adaptadas a los pacientes individualmente considerados y en base a información tumoral que proceda de las pruebas diagnósticas relacionadas con el material genético o el de sus productos bioquímicos (6). En definitiva, el fundamento de la medicina personalizada que en el cáncer de próstata a través de la incorporación de información genómica ya se encuentra en fases muy precoces de ensayos clínicos a pesar de que la extrapolación de los datos procedentes de la secuenciación genómica en la caracterización molecular del cáncer de próstata es difícil por la complejidad que exhibe (10).

### ***Medicina personalizada en Oncología. Medicina personalizada y cáncer de próstata***

La patología tumoral prostática posee unas características muy particulares cuya traducción clínica final desde la perspectiva clínica es su "largo recorrido" a través del cual la utilización adecuada de la información procedente de análisis moleculares genéticos cobra interés creciente. Estos, se integran en diversos momentos de su evolución como eventualmente son i) el reconocimiento de la susceptibilidad genética para identificar el riesgo de la enfermedad, ii) la caracterización de sus diferentes rutas patogénicas en su progresión o iii) la elección de alternativas terapéuticas en base a la teórica predicción de la respuesta.

La Medicina personalizada no es un concepto nuevo ya que existen ejemplos muy concretos de

su presencia en la práctica clínica como modelo de atención sanitaria durante largo tiempo; ejemplos representativos son la personalización de la transfusión sanguínea, de los trasplantes de órganos o del incremento del riesgo o la selección terapéutica basada en si un paciente es portador o no de unas determinadas alteraciones genéticas circunstancias ya aceptadas en determinadas enfermedades oncológicas (6,11). Sin embargo, lo que parece incontestable es que se trata de un concepto que actualmente se está generalizando y extendiendo de tal forma que su repercusión en la asistencia y gestión sanitaria, en concreto en enfermedades oncológicas, ya se considera una realidad que transita desde una aplicación, por ahora, limitada a pocos pacientes hacia un futuro previsiblemente diferente. Además, en este contexto de los cambios actuales la efectividad de los tratamientos y su consideración en términos de priorización de recursos basándose en la adecuada selección de pacientes, es capital.

Una visión tradicional del concepto de medicina personalizada la posiciona muy cercana a la genética y a la genómica, no obstante, su desarrollo actual permite establecer que desde la perspectiva de entenderla como una forma de diagnosticar y tratar con carácter individual a cada paciente esa particular visión es restrictiva y no solo eso sino que además se debería procurarse que se posibilitara su extensión a otros ámbitos (12). En el ámbito oncológico, el riesgo individual para padecer determinada patología tumoral en base a la expresión de determinados marcadores moleculares o la predicción de respuesta a un determinado tratamiento como consecuencia del estudio de eventuales resistencias primarias son ejemplos que ilustran la necesidad de ampliar ese concepto cuya extensión en la práctica clínica es lenta pero que ya está determinada.

En este escenario conceptual es donde, además, el cáncer de próstata exhibe unas características muy peculiares que le confieren una presencia relevante como ejemplo de incorporación y penetración en la práctica clínica de la medicina personalizada. Por otro lado la evidencia de una implicación patogénica del sistema inmune en el cáncer de próstata a partir de la relación huésped-neoplasia y la prueba de concepto que supone la respuesta terapéutica a inmunoterapia basada en la utilización de una vacuna autóloga, Sipuleucel-T, en cáncer de próstata resistente a castración en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos en términos de beneficio terapéutico demostrado en la supervivencia a contribuye también a reforzar este vínculo (3,11).

Todas las circunstancias expresadas y la repercusión que se deriva de los actuales cambios

observados en las técnicas diagnósticas, a saber, la estratificación de riesgo basado en la susceptibilidad, las modificaciones en las biopsias prostáticas dirigidas obtenidas por vía transperineal y la incorporación de la terapia focal que se desprende de todo lo anterior, son una prueba evidente y que además se refuerza considerablemente si se consideran todas ellas agrupadas y combinadas. Más aun, por supuesto, si las consideramos en un mismo paciente (3,6).

### ***Cribado del cáncer de próstata. Estratificación personalizada del riesgo. Relevancia de los biomarcadores***

Estimar en un 16.5% la probabilidad de que un varón a lo largo de toda su vida desarrolle un cáncer de próstata y simultáneamente asumir el hecho de que se disponga de un marcador tumoral, el PSA, son dos contundentes argumentos para hablar del cribado del cáncer de próstata. Sin embargo, el cribado basado exclusivamente en las cifras de PSA es controvertido en base a su limitada especificidad y en este escenario las tasas de sobrediagnóstico se estiman que podrían oscilar entre 42% y 66% y dejando sin resolver la eventual distinción entre tumores con/sin riesgo de progresión (13). Por esta circunstancia, la incorporación de nuevos biomarcadores determinados en sangre, orina o tejido por un lado y la necesidad de mejorar los índices de detección precoz, la estadificación y el pronóstico del cáncer de próstata por otro se alinean buscando desesperadamente una eventual confluencia, idealmente, con aplicabilidad clínica.

No obstante, es preciso destacar la evidencia científica procedente de estudios randomizados adecuadamente diseñados del impacto favorable del cribado basado en las cifras de PSA sobre el descenso de la mortalidad por cáncer de próstata para varones entre 50-69 años y la reducción del diagnóstico de cáncer de próstata metastático (14,15); circunstancias que no deben hacer olvidar sus consecuencias sobre costes, trascendencia psicológica, sobrediagnósticos etc... En cualquier caso un balance todavía no resuelto y menos aun cuando las directrices y recomendaciones que emanan de diferentes Organismos internacionales en el caso concreto del cribado distan de ser coincidentes. Ejemplo representativo es la reciente y bien conocida que se estableció entre la Asociación Americana de Urología y la Agencia Estatal Norteamericana que establece estrategias preventivas (USPSTF) (16,17).

Los factores más destacables a considerar en el momento actual respecto a las controversias y el futuro del cribado del cáncer de próstata se concen-

tran progresivamente en el valor del factor edad y en el de los años de expectativa de vida. El mayor beneficio del cribado se establecería en los rangos de edad 55-69 (16) y 50-69 (18) e invariablemente la decisión para llevarlo o no a la práctica se debe apoyar en un escenario que permita alcanzar una decisión compartida entre médico-paciente presidida por la identificación de riesgos, beneficios potenciales e incertidumbres que individualmente cada cual puede identificar y en términos ideales integrando múltiples variables (18,19). No recomendar el cribado rutinario en edades inferiores a 40 años o 50 años, superiores a 70 o cuando la expectativa de vida es inferior a 10-15 años, con mínimas excepciones conforme al estado de salud, son recomendaciones bien establecidas (16,18). Asimismo los intervalos para la realización del cribado para identificación del riesgo y de la agresividad del cáncer de próstata deberían apoyarse, en términos ideales y basándose en la observación clínica, en las cifras de PSA basal determinadas entre los 40-45 años según que estas sean o no inferiores a 1 ng/mL. (14,20).

Lo cierto es que las recomendaciones que actualmente emanan de las Sociedades Científicas y de los Organismos sanitarios con reconocida representación institucional, revitalizadas desde 2012 (14), respecto al cribado en población asintomática no incorporan recomendaciones que puedan considerarse definitivas en lo que respecta a la incorporación de otras herramientas secundarias para el diagnóstico en base a que su utilidad real no está demostrada en estudios randomizados así como tampoco riesgo-beneficio favorable para los pacientes. Potencialmente, admiten, que pueden ayudar a establecer la indicación biopsica (14).

La estratificación personalizada del riesgo tanto para padecer un cáncer de próstata como para predecir su agresividad intrínseca representa en la actualidad uno de los retos más relevantes de la urología oncológica. La condición de enfermedad organoconfinada y por tanto asintomática en el momento del diagnóstico de la mayoría de los cánceres de próstata en la actualidad incrementa la relevancia de la estratificación del riesgo tumoral de un paciente determinado.

Más allá de las recomendaciones sintetizadas lo cierto es que cada vez con mayor frecuencia y rapidez se incorporan nuevos e interesantes biomarcadores moleculares e inmunohistoquímicos procedentes de la investigación básica y traslacional vinculados a la mayor o menor susceptibilidad para padecer un cáncer de próstata, y todavía, para su definitiva traslación a la práctica clínica pendientes de estudios robustos de validación, independientes

y procedentes de muestras representativas de pacientes en ensayos multicéntricos.

Con bastante probabilidad la investigación más sugestiva en cáncer de próstata tanto para el diagnóstico como para la caracterización de su agresividad es la orientada hacia la identificación de alteraciones epigenéticas y además entendida desde la perspectiva de la búsqueda de paneles de biomarcadores (21).

Respecto a los biomarcadores inmunohistoquímicos y genéticos es destacable mencionar que verdadera relevancia de la inmunotinción con Ki 67 en relación con la agresividad del cáncer de próstata, en combinación o no con los niveles de PSA y la puntuación de Gleason todavía no está definitivamente establecida y requiere mayor investigación, que el valor pronóstico de la presencia del gen de fusión *TMPRSS2:ERG* en orina tras masaje prostático es todavía controvertido ya que los resultados de sensibilidad comprometen su aplicación clínica si bien su condición de biomarcador no está todavía descartada y que el hallazgo de la amplificación del cromosoma 8q, presente hasta en el 54% de los pacientes, como marcador de agresividad y determinado en tejido procedente de biopsias de próstata con diversas técnicas se mostró de utilidad para la decisión terapéutica y estratificación de los pacientes (22).

En el amplio espectro de técnicas en la investigación de los patrones anómalos genéticos y epigenéticos en cáncer de próstata con la finalidad de caracterizar a subgrupos diferentes de pacientes es preciso considerar la contribución de los estudios con PCA3, un (ARN no-codificante, ncRNA), con microRNAs, (moléculas pequeñas de ARN no codificante) y los que se derivan de las modificaciones de regiones específicas de las histonas. La expresión elevada de PCA3 en el cáncer de próstata y su determinación en orina justifica el diseño e implementación de muchos estudios encaminados a definir su verdadera trascendencia como marcador pronóstico, más allá de su reconocida utilidad diagnóstica. En este sentido los resultados son controvertidos y su verdadera utilidad no está definitivamente establecida (13,22). La investigación de la regulación epigenética basada en la búsqueda de miRNAs y de las modificaciones en la conformación de la cromatina y de la transcripción génica en diversos fluidos corporales y con carácter no-invasivo son áreas de interés creciente y rápido desarrollo en lo que se refiere a sus aspectos metodológicos y técnicos (22-24)

Actualmente los resultados tanto en enfermedad metastática como localizada todavía deben considerarse preliminares así como prometedores en

la capacidad de estratificar el riesgo de los pacientes con cáncer de próstata (miR-141, miR-96, miR-100, miR-145, miR-191, miR-21, miR-221, H3K27, EZH2 y SMYD3 en tejido).

Entre los marcadores epigenéticos es preciso referirse a los estudios que exploran el estado de metilación del DNA y en concreto la hipermetilación y sus mecanismos. De hecho, en la actualidad se evoluciona hacia la búsqueda de un panel de múltiples genes con ese denominador común y orientado a la predicción pronóstica, a la definición "individualizada" de la enfermedad clínicamente significativa y a la optimización en la indicación de la biopsia prostática. El punto de partida han sido los hallazgos procedentes de la investigación con el gen promotor hipermetilado mas referido en la literatura como biomarcador en el cáncer de próstata y detectable en suero y orina, el *GSTP1* al que se le reconoce alta especificidad, si bien, una sensibilidad variable en orina según la técnica de obtención pero en cualquier caso baja (22).

En este mismo sentido ulteriores contribuciones en relación con hallazgos en otros genes promotores como APC, *RARB2* o *RASSF1* revitalizaron esta línea de investigación al aportar mejoría en la sensibilidad cuando se estudiaban asociados (25,26).

En conjunto toda la información acumulada permite reafirmar la necesidad de mejorar la predicción del comportamiento biológico de un determinado cáncer de próstata y su correspondiente significado clínico. Los niveles de exigencia con los biomarcadores en desarrollo en cáncer de próstata, además de los necesarios para su validación, son altos y por definición tienen que aportar información más allá de la alcanzada por el clínico (27); por esa circunstancia, identificar alguno que cumpla las características que debería tener un marcador ideal en el escenario de la estratificación del riesgo de los pacientes es idílico. Por el momento, el árido camino de la búsqueda de perfiles personalizados irá de la mano de la información pronóstica clinicopatológica disponible admitiendo la relevancia y rapidez con las que se está alcanzando nueva información genética con la incorporación de modernas y variadas tecnologías.

Para complementar la información clínico patológica actualmente se dispone en el mercado, sin entrar en detalles logísticos relativos a su disponibilidad y elevado precio, de al menos tres test genómicos (28). Estos, diferentes entre sí, miden la expresión de RNA de distintos número de genes, a saber paneles de 22, 17 y 46 relacionados con aspectos biológicos del cáncer junto a otros de referencia, y se efectúan

sobre muestras de tejido procedentes de biopsias o piezas quirúrgicas de prostatectomía. Los resultados preliminares y la traslación a la práctica clínica en los objetivos planteados en su investigación clínica inicial merecen atención en base a la información clínica que proporcionada focalizada en la predicción de la recidiva tumoral o el desarrollo precoz de enfermedad metastática y siempre con su correspondiente influencia en las ulterior decisión terapéutica. Esta nueva posibilidad derivada de la información génica proporcionada por estos test disponibles en cáncer de próstata y cuya expansión es previsiblemente lógica ya plantea interesantes comentarios como por ejemplo, y entre otros, la relevancia de la selección de la muestra de tejido a estudiar o la identificación real de los pacientes en los que la decisión terapéutica se refuerza según los resultados de uno u otro test y que están expresados en escalas o puntuaciones.

Con respecto al cribado y estratificación personalizada del riesgo en pacientes con cáncer de próstata y la relevancia de las nuevas contribuciones con biomarcadores de lo que no cabe ninguna duda es que con toda la información actualmente disponible el escenario de campo de la decisión clínica vuelve a estar presidido, como ya se comentó previamente en este trabajo, por la incertidumbre.

Esta, mayor o menor, según la información clinicopatológica disponible y la aportada por otros elementos todavía con un desarrollo asimétrico respecto a ella, es la que en definitiva habrá que tener presente cuando se trate de informar al paciente y buscar el adecuado e individualizado modelo de relación con él. En cualquier caso y en este contexto todavía queda otro ingrediente decisivo como es la contribución de los estudios de imagen y en concreto la resonancia magnética nuclear.

### ***Modificaciones emergentes en el diagnóstico del cáncer de próstata basadas en las técnicas de imagen. Resonancia magnética multiparamétrica. Biopsia prostática dirigida y terapias focales***

El diagnóstico por imagen del cáncer de próstata, una vez indicada la exploración por los hallazgos clínicos y/o analíticos, gira tradicionalmente en torno a la ecografía transrectal y a la obtención de muestras, más o menos guiadas según los hallazgos, de tejido prostático para su ulterior análisis histopatológico. Este rutinario procedimiento diagnóstico incorporado a la práctica clínica habitual posee conocidas limitaciones y en los últimos años, afortunadamente, está sufriendo una significativa transformación en base a los avances que se derivan de la información aportada por la resonancia magnética multiparamétrica y por nuevas técnicas de

ultrasonidos aplicadas a la modalidad transrectal. En el contexto de las interrogantes actuales planteadas en el diagnóstico inicial de los pacientes, en la estratificación del riesgo y en la selección del tratamiento en un entorno de búsqueda, ya iniciado, de la individualización e idealmente personalización de las decisiones clínicas frente a un determinado paciente estos avances son muy representativos.

En definitiva, la verdadera relevancia de los avances mencionados radica en posibilitar finalmente la mejor información posible respecto al tamaño, a la localización y a número de lesiones que podrían plantear el diagnóstico diferencial de cáncer de próstata y en consecuencia ser el objetivo de las biopsias dirigidas. Su consecuencia práctica perseguir la deseada utilidad diagnóstica para decidir el tratamiento adecuado y si estuviese indicado planificar el tratamiento focal; una alternativa presidida por la posibilidad de tratarlas de forma exclusiva minimizando el efecto sobre otras áreas anatómicas de la glándula y, sobre todo, sobre estructuras neurovasculares y esfinterianas de gran trascendencia funcional en la evaluación de los resultados terapéuticos (29).

La aproximación biopsica "dirigida" frente a la clásica "randomizada" ofrecería hipotéticamente la posibilidad de obtener material biopsico más representativo de las lesiones tumorales y en las que definir con mayor criterio parámetros como la extensión y el volumen tumoral además de la puntuación de Gleason, ayudarían indudablemente a categorizar el riesgo del paciente con mayor exactitud, cupiera incluso que la información obtenida de las lesiones tumorales en términos de densidad de la muestra fuese superior respecto a la obtenida por la ecografía transrectal y por tanto la posibilidad de biopsiar áreas con mayor grado de Gleason fuese mayor, una circunstancia recientemente analizada por investigadores con dilatada experiencia en la obtención de biopsias dirigidas por imagen aplicando modelos simulados por ordenador y que denominaron "intensificación del riesgo asociado al modelo de biopsia dirigida", evaluada en una serie histórica propia de prostatectomías radicales y en la que plantean la oportunidad de adoptar nuevos modelos de estratificación de los pacientes con patología en relación con esta técnica de biopsia dirigida (30).

La resonancia magnética de la próstata es actualmente el mejor procedimiento diagnóstico por imagen para la detección del cáncer de próstata (31). Desde su descripción inicial en la década de 1970, los avances técnicos han sido muy relevantes y su incorporación al estadiaje del cáncer de próstata fue una realidad a partir de los comienzos de la década de los 90 y casi en la mayoría de los casos la

información de la anatomía de la próstata se obtiene mediante imágenes ponderadas en T2; sin embargo en la actualidad y con la utilización del contraste dinámico con realce, las imágenes ponderadas en difusión para valorar su celularidad y la espectroscopia su metabolismo, se han ido alcanzado mejoras crecientes en su especificidad diagnóstica (32,33); la combinación de estos parámetros acuñan el término de resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI por sus siglas en inglés) modalidad técnica a la que se le reconoce superioridad en el diagnóstico y localización del cáncer de próstata cuando al menos dos de ellos parámetros son positivos (34).

El objetivo de los estudios con RM multiparamétrica es múltiple y en síntesis se concreta en la capacidad para proporcionar información diagnóstica con la mayor utilidad clínica que sea posible. Incluye, i) aquellos diagnósticos que permitiesen tomar decisiones complejas en el contexto de discriminar las que fuesen "clínicamente significativas" frente a las que no lo fuesen, ii) dirigir las biopsias y posibilitar acceder al diagnóstico de lesiones tumorales en las zonas anatómicamente menos accesibles como son la zona fibromuscular anterior (25%-30% de los casos) y la zona transicional con un índice de detección superior al 90% de los casos (35) iii) estadificar la enfermedad, en particular la eventual infiltración capsular y/o de las vesículas seminales (36) iv) contribuir a establecer o no la indicación de la biopsia inicial en función de los hallazgos de la exploración ya que en una proporción elevada de pacientes la RM negativa permite establecer baja probabilidad de presencia de enfermedad clínicamente significativa (escribirlo en términos de valor predictivo...) y en otros escenarios clínicos disminuir la repetición de biopsias o evitar biopsias innecesarias incluso, más aun, las de "saturación" (37).

En relación con el seguimiento de los pacientes destaca su contribución en el seguimiento de pacientes con enfermedad recidivante y sobre todo en el de los pacientes cuya selección terapéutica inicial haya sido la vigilancia activa, ya que la estimación del volumen tumoral posee valor en el seguimiento, y recientemente en el seguimiento de las terapias focales.

El desarrollo progresivo de la mpMRI proporciona alta especificidad y sensibilidad diagnóstica en el cáncer de próstata y posibilita la estratificación de las lesiones sospechosas (31). Por tanto, acerca el procedimiento diagnóstico a una individualización impensable años atrás.

Para posicionar adecuadamente la contribución de los hallazgos de la RM multiparamétrica

en el contexto de la personalización y estratificación del riesgo de los pacientes con cáncer de próstata es oportuno plasmar que la interpretación de los hallazgos es compleja, supone un reto y existe margen para el de error de percepción. Esta circunstancia justifica que se hayan promulgado desde de la Sociedad Europea de Radiología (ESUR) recomendaciones concretas (Prostate Imaging and reporting and Data System: Version 2. PI-RADS v2) para homogeneizar su interpretación y facilitar la comunicación de resultados entre radiólogos-urólogos. En el documento se establece que su verdadero objetivo es mejorar los resultados en los pacientes y refuerza los criterios en virtud de los cuales una exploración mpMRI es aceptable.

La fusión de imágenes, en forma de registros combinados basadas en diferentes plataformas informáticas en contraste con la biopsia directa o la obtenida por fusión cognitiva, y en concreto la fusión obtenida mediante la mpMRI y las de la ecografía transrectal en tiempo real representan el último de los momentos evolutivos en el diagnóstico del cáncer de próstata al permitir efectuar las biopsias de las lesiones localizadas por resonancia y acceder a ellas con la aguja dirigida con ultrasonografía transrectal. Se trata de una nueva tecnología que evoluciona con gran rapidez y que tiene lugar en un entorno estrictamente urológico; técnicamente exige contemplar algunos detalles relacionados con i) la integración/transformación de la mpMRI en la imagen del ultrasonido ii) con la utilización del stepper, iii) con la vía seleccionada para la obtención del tejido y iv) de la plataforma informática utilizada ya que probablemente se disponga de demasiadas actualmente en el mercado, una circunstancia que dificulta la estandarización del procedimiento y en consecuencia su reproducibilidad.

La información global disponible revela que este modelo de biopsia dirigida mejora las tasas de detección de cáncer de próstata así como del cáncer clínicamente significativo respecto al método tradicional mediante ultrasonido transrectal (31); asumiendo, en este contexto, que todavía se precisa de mayor número de estudios que comparen las técnicas dirigidas frente a las estándar del momento actual con respecto a los objetivos previamente mencionados (38, 39).

Admite pocas dudas afirmar que la expansión y perfeccionamiento de estas técnicas, sin menoscabo por el momento de la metodología de las biopsias sistemáticas, van a influir significativamente en la indicación de biopsias /rebiopsias de muchos pacientes y en la detección de mayor número de biopsias con lesiones clínicamente significativas en el diagnóstico inicial. De igual forma ocurrirá con



las decisiones terapéuticas y en concreto de forma significativa en el seguimiento de los pacientes ya diagnosticados y en programas de vigilancia activa así como y en aquellos en los que se indiquen tratamientos focales.

## **BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\* lectura fundamental)**

- \*1. Klotz L: Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obe.* 2013, 20:204-209.
2. Gelmann EP: Complexities of prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2008, 358:961-963.
3. Ablin RJ: The need for personalized therapy and companion diagnostics in prostate cancer. *Biomarkers Med* 2011; 5 (3):281-283.
4. Eggener SJ, Scardino P, Walsh P. et al: 20 Year prostate cancer specific mortality. *J Urol.* 2011; 185: 869-875.
- \*5. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al: Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason Score (GS)  $\leq 6$  have the potential to metastasize to lymph nodes? : *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1346-1352.
6. Van der Kwast TH: Personalized medicine in prostate cancer. *Eur Urol Today* 2013, March.
7. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A: Cancer statistics, 2014; *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.
8. Cozar JM, Miñana B, Gómez Veiga F et al: Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int* 2012; doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11504.x.
9. Instituto Nacional de Estadística. Distribución de la mortalidad por causas / tasas de mortalidad por causas. Disponible en [www.ine.es](http://www.ine.es). Acceso en marzo 2015.
- \*\*10. Galazi M; Rodríguez-Vida A, Ng T, Mason M, Chowdhury S: Precision medicine for prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14 (11):1305-1315.
11. Cetnar JP, Beer TM: Personalizing prostate cancer therapy: the way forward; *Drug Discovery Today* 2014; 19 (6):1483-1487.
12. García Díaz J, Mesa JM: Utilidad de la Genética Clínica en la práctica médica. *Med Clin (Barc)* 2012; 138 (12): 525-527.
- \*13. Dijkstra S, Hamid AR, Leyten GH, SchaalkenJA: Personalized management in low-risk prostate cancer: the role of biomarkers. *Prostate Cancer* 2012; 2012:327104. doi: 10.1155/2012/327104.
- \*14. Loeb S: Guideline of guidelines: Prostate cancer screening. *BJU Int* 2014; 114:323-325.
15. Murphy DG, Ahlering T, Catalona WJ et al: The Melbourne Consensus Statement on the early detection of prostate cancer. *BJU Int* 2014; 113; 186-188.
16. American Urological Association (AUA): Early detection of prostate cancer: AUA Guidelines. Guidelines statement (1-5). Available at: <http://www.auanet.org/educational/guidelines/prostate-cancer-detection.efm> Acceso, marzo 2015
17. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Int Med* 2008; 149:185-191.
18. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD et al: Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 158:761-769.
19. Heindenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W et al: Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013; 64: 347-354.
20. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD et al: Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk metastasis: case control study. *BMJ* 2013; 15; 346: BMJ. 2013. doi: 10.1136/bmj.f2023.
21. Van Neste L, Herman JG, Otto G: The epigenetic promise for prostate cancer diagnosis. *Prostate* 2012; 72 (11): 327:1248-1261.
- \*\*22. Costa-Pinheiro P, Patel H, Henrique R, Jerónimo C. Biomarkers and personalized risk stratification for patients with clinically localized prostate cancer. *Expert Re Anticancer Ther* 2014; 14 (11): 1349-1358.
- \*23. Vieira FQ, Costa-Pinheiro P, Ramalho-Carvalho J et al. Deregulated expression of selected histone methylases and demethylases in prostate carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(1): 51-61.
- \*24. Dijkstra S, Mulders PF, Schalken JA. Clinical use of novel urine and blood based prostate cancer biomarkers: a review. *Clin Biochem* 2014; 47 (10):1435-1441.
25. Baden J, Adams S, Astacio T et al: Predicting prostate biopsy result in men with prostate antigen 2.0 to 10.0 ng/ml using an investigational prostate cancer methylation assay. *J. Urol* 2011; 186(5): 2101-2106.
26. Partin AW, van Neste L, Klein EA et al: Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J. Urol* 2014; 19 (4):1081-1087.
27. Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM: Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci Transl Med* 2012; 4 (127): 127rv3.

- \*28. Davis JW: Novel commercially available genetic tests for prostate cancer: a roadmap to understanding their clinical impact. *BJU Int* 2014; 114: 320-322.
29. Ahmed HU, Emberton M. Is focal therapy the future for prostate cancer? *Future Oncol* 2010; 6 (2):261-268.
- \*30. Robertson NL, Hu Y, Ahmed HU: Prostate risk inflation as a consequence of image-targeted biopsy of the prostate: a computer simulation study. *Eur Urol* 2014; 65: 628-634.
- \*\*31. Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B et al "Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance prostate biopsies. *BJU Int* 2014; 114:641-652.
32. Koai Y, Numao N, Yoshida S: High diagnosis ability of multiparametric magnetic resonance imaging to detect anterior prostate cancer missed by transrectal 12-core biopsies. *J Urol* 2013; 190:867-873.
33. Zakian KI, Eberhardt S, Hricak H: Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging-initial results. *Radiology* 2003; 229: 241-247.
- \*\*34. Hegde JV, Mulkern RV, Panich LP et al: Multiparametric MRI of prostate cancer: an update on state of the art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1035-1054.
35. Villers A, Puech P, Mouton D et al: Dynamic Contrast Enhanced, Pelvic Phased Array Magnetic Resonance Imaging of Localized Prostate Cancer for Predicting Tumor Volume: Correlation With Radical Prostatectomy Findings. *J Urol*. 2006; 176: 2432-2437.
36. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH et al: Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted RMN imaging--initial results. *Radiology* 2007; 245: 176-85, 2007.
37. Lawrentschuk N, Fleshner N: The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int*. 103: 730-3, 2009.
- \*\*38. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B et al: Comparison of MRI/Ultrasound fusion-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015; 313 (4):390-397.
- \*39. Mozer P, Roupret M, Le Cossec Ch et al: First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging / ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer. *BJU Int*. 2015; 115 (1): 50-57.